

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平1-501934

⑬ 公表 平成1年(1989)7月6日

⑭ Int. Cl. ⁴	特許庁	特許庁	特許庁	特許庁
A 61 K 31/57	特許庁	特許庁	特許庁	特許庁
	特許庁	特許庁	特許庁	特許庁
	特許庁	特許庁	特許庁	特許庁

⑯ 発明の名称 メチルプレドニゾン/カルボキシメチルステロイドナトリウム錠剤組成物

⑰ 特 願 昭62-501444

⑱ 国際文提出日 昭62(1987)11月27日

⑲ 出 願 昭62(1987)2月17日

⑳ 国際出 願 PCT/US87/00302

㉑ 国際公開番号 WO87/05804

㉒ 国際公開日 昭62(1987)10月8日

優先権主張 ⑳ 1988年4月1日 ㉑ 米国(US) ㉒ 846,620

⑳ 発 明 者	レルク, ケンラート・フアー	オランダ国9321ゲーゲ・ベイツエ、ブラームラン8番
㉑ 出 願 人	ジ・アップジョン・カンパニー	アメリカ合衆国ミシガン州48001、カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番

㉒ 代 理 人 弁理士 青 山 蓑 外1名

㉓ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK, FI, FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, KR, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許), US

最終頁に続く

特 許 要 約

特 許 要 約

1. 有効量の1錠またはそれ以上の薬理学的活性物質および約10%以上のスーパー微細粒子を含むことを特徴とする錠剤組成物。

2. 1錠の薬理学的活性物質のみが存在する前記第1項の錠剤組成物。

3. 薬理学的活性物質がステロイド、抗生物質、非ステロイド系抗炎症剤、利尿剤および抗凝固剤となる薬から選択される前記第1項の錠剤組成物。

4. 薬理学的活性物質がメチルプレドニゾンである前記第1項の錠剤組成物。

5. 薬理学的活性物質がメドロキシプロゲステロンである前記第1項の錠剤組成物。

6. 薬理学的活性物質がプレドニゾンである前記第1項の錠剤組成物。

7. 薬理学的活性物質が約50〜約700mgの量で存在する前

記第1項の錠剤組成物。

8. 薬理学的活性物質が約100〜約500mgの量で存在する前記第2項の錠剤組成物。

9. 錠剤組成物が錠剤スチーチ、クロスカルマロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびクロスボドンとなる薬から選択される前記第1項の錠剤組成物。

10. 錠剤組成物が錠剤スチーチである前記第1項の錠剤組成物。

11. 錠剤組成物がカルボキシメチルステロイドナトリウムである前記第1項の錠剤組成物。

12. 錠剤組成物が約10〜約50mgの量で存在する前記第1項の錠剤組成物。

13. 錠剤組成物が約20〜約35mgの量で存在する前記第1項の錠剤組成物。

14. 薬理学的活性物質が親水性である前記第1項の錠剤組成物。

15. 有効量の1錠またはそれ以上の薬理学的活性物質および約1

特許平1-501934 (2)

明 細 書

0%以上のスーパー筋繊維を含むカプセル。

18. 皮質類固醇性物質がステロイド、沈着物質、非ステロイド系抗炎症剤、利尿剤および抗凝固剤よりなる薬から選択される前記第15項のカプセル。

17. 皮質類固醇性物質がメチルプレドニゾンである前記第15項のカプセル。

19. 皮質類固醇性物質が約50〜約10000ppmの量で存在する前記第15項のカプセル。

18. 皮スーパー筋繊維が修飾スターチ、クロスカルマロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびクロスビドンよりなる薬から選択される前記第15項のカプセル。

19. 皮修飾スターチがカルボキシメチルスターチナトリウムである前記第15項のカプセル。

21. 皮修飾スターチが約10〜約80%の量で存在する前記第15項のカプセル。

の製剤コルチコイド、特にメチルプレドニゾンを投与するのが有用であることが判明した。例えば、治療法においては、メチルプレドニゾンは400mg/m²までの用量で用いられ、プレドニゾンは1000mg/m²までの用量で用いられてきた。メチルプレドニゾンは手術不能の関節痛を治療するのに200〜2000mg/日の恒口用量で用いられてきた。恒口投与が好ましいので、錠剤には約50〜約700mgおよびカプセルには約50〜1000mgの範囲で多量回用剤のステロイドを含む多量回用剤のステロイド(メチルプレドニゾン)錠剤もしくはカプセルを調製するのが望ましいであろう。

さらに、いずれも飲み込むことができる錠剤またはカプセルを採取するか、あるいは錠剤またはカプセルを飲み込むことができない個人については、急速に溶解し、かつ患者が飲み込むことができる水溶性錠剤は急速に溶解する錠剤を採取するのが望ましい。カプセルに関しては、カプセルの内容物は水溶性にしっかりと溶すことができる。錠剤が飲み込むことができるように製造されるべき場合、それは溶

メチルプレドニゾン/カルボキシメチルスターチナトリウム錠剤

発明の背景

製剤コルチコイドステロイドは多くの異なる関節炎形態で市販されている。錠剤錠剤形態ではステロイドの量は非常に変化する。デカドロン(DECADRON)錠剤はデキサメタゾン0.25、0.50、0.75、1.5mgを含む。メドロール(MEDROL)錠剤はメチルプレドニゾン2、4、8、16、24または32mgを含む。プレドニゾンに関しては、錠剤は50mgまでの活性成分を含む。これらの錠剤は通常の粉剤、錠剤、錠剤、錠剤、錠剤、錠剤などを用いることによって製造される。

今更、リンパ腫、白血病、癌、悪性リンパ腫(手術前および後の処方)または免疫抑制剤(リウマチ性関節炎、多発性骨髄炎および他の骨質疾患)、腎臓病などの他の医学問題を有する患者に多量回用剤

錠剤錠剤であってはならない。それ故、大きな錠剤は服したずに容易に水溶性に分散しなければならない。

一旦錠剤またはカプセルが溶解してしまえば活性成分の溶解は速く得る、急速溶解を有する場合、急速溶解が可能である。溶解が緩慢な場合、急速溶解は不可能である。従って、急速溶解錠剤を望む場合は少なくとも急速溶解錠剤を手に入れるべきである。

ほとんどの圧縮錠剤は錠剤錠剤を含む。錠剤錠剤は、錠剤錠剤の錠剤もしくは錠剤または患者が飲み込むことができる錠剤を形成するために水中に入れた場合の錠剤の溶解を容易にするために、錠剤を溶解するのに用いられる成分混合物に加えられた物質または成分混合物である。医薬上用途な成分はその急速溶解を可能とするためにできるだけ急速に錠剤マトリックスから放出されなければならない。医薬錠剤が錠剤からゆっくり放出される場合、それは急速な溶解速度を有しない。錠剤錠剤は(1)スターチ(コーン、ジャガイモおよび米;コーンが最も普通である)、(2)乳糖スターチ(デンプングリコール酸ナトリウムとしても公知のカルボキシメチルスターチ

ナトリウム)、(5)ヒドロキシステロイドセルロース、(6)水溶性セルロース誘導体(メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキプロビルメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースカルシウムN.F. X.VI)、(7)塩化ポリビニルピリドン(クロスビドン(crospovidone)N.F. X.VI)、(8)水不溶性セルロース誘導体(クロスカルメロース(croscarmellose)ナトリウム、タイプA、N.F. X.VI)および(9)その他(ビーガム(vagum)H.V.、膨潤、ペントナイト、天然多糖、カチオン交換樹脂、アルギン酸、グワールガムおよびカンキツ果実肉)を包含する。

ある種の緩衝剤、スーパー緩衝剤は他のものよりも急速な膨潤を与える。スーパー緩衝剤は通常の緩衝剤の半分量で用いて同一の効果を与えることができる緩衝剤である。例えば、コーンスターチの如き通常の緩衝剤の2〜4%を用い、そしてもう1つの緩衝剤がパーセントの半分量で同一の効果を与えるならば、その緩衝剤はスーパー緩衝剤と見られる。スーパー緩衝剤は膨潤スターチ、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムお

て(デンブングリコール酸ナトリウム)、クロスカルメロースナトリウム、タイプAおよびクロスビドンについては述べてはならない。デンブングリコール酸ナトリウム(カルボキシメチルスターチナトリウム)はUSP(米国薬局方)X.XおよびN.F.(国民医薬品)X.Vにおいて公認されており、ニューヨークのエドワード・メンデル・カンパニー・インコーポレイティッド(Edward Mendell Co., Inc.)によって商品エクスポラブ(EXPLOTAB)で、オランダのアベベ・ビーガン(Avobe Veendon)によって商品プリモジェル(PRI-MO-JEL)で市販されている。エドワード・メンデル・カンパニー・インコーポレイティッド(Edward Mendell Co., Inc.)は、エクスポラブ(EXPLOTAB)についての商品カタログにて、既述直接圧縮または湿式造粒法のいずれかによって調製した錠剤処方に取り入れた場合は急速膨潤および溶解促進について大いに効果的であるとしてエクスポラブ(EXPLOTAB)を宣伝している。使用するデンブングリコール酸ナトリウムの量に関しては、該カタログには「既述の範囲より、1〜8%の使用が最も効果

特許平1-501934(3)

とびクロスビドンを含む。既述文献は、錠剤緩衝剤として他の緩衝剤と比べて比較すると、デンブングリコール酸ナトリウムが最も短い膨潤時間を与えることを示している。ワルマレー・ティカル・アクタ・ヘルベチエ(Para. Acta Helv.)44、418(1989)参照。アクタ・ヘルベチエ(Acta Helv.)49、248(1974)は水溶性および水不溶性緩衝剤の双方についてデンブングリコール酸ナトリウムは他のものよりも優れた緩衝剤であることを開示している。スターチを(既述形態で)錠剤外部に用いる場合、またはスターチを(既述形態で)錠剤内部の外部および(既述形態によって)内部に均等に分配した場合、スターチは緩衝剤としてかなり効果的であることが公知である。スターチとは対照的に、デンブングリコール酸ナトリウムまたは他のスーパー緩衝剤(錠剤外部、錠剤内部または均等分配)は錠剤膨潤速度に対してほんの少し影響を有するだけである。多量の水溶性セルロース誘導体を用いると、錠剤粒子の硬化増強のため膨潤の遅延が起こることも公知である。このことは、約4%の重量濃度で用いる場合、膨潤スター

チであり、4%濃度が最適濃度であると見られます。各々の処方を用いるべき割合は実験により決定されることをお奨めします。」と留められている。アベベ(Avobe)はプリモジェル(PRI-MO-JEL)についての商品カタログにて、「プリモジェル(PRI-MO-JEL)は錠剤の重量に基いて計算し、2〜8%の濃度で用いるべきです。最も通常の濃度は約4%ですが、多くの処方では2%の濃度で十分でしょう。」と述べている。

緩衝剤の存在以外の因子は圧縮緩衝剤の膨潤時間に大きな影響を与え得る。結合剤、錠剤の硬さおよび推圧剤はすべて膨潤時間に影響を与える。

既述75〜300mgを含む急速溶解錠剤が公知である。これらの錠剤は、球形であってそれ故にかなり水溶性である既述物質を通常含有する。多量のステロイドを含有する錠剤が公知である。例えば、プロベラ(PROVERA)錠剤はメドロキシプロゲステロン、水溶性物質、の100mgおよび200mgを含む。既述400mgおよび500mgを含むメドロキシプロゲステロン錠剤の両種の既述品

が公知である。しかしながら、プロベラ(PROVERA)錠剤もメドロキシプロゲステロン錠剤の同種医薬品も製造に困難をたは経験しない。

固体の溶解速度のため多くの薬理学的活性剤は低溶解度を示す。低水性物質については、粉末を微粉化する(その比表面積を増加させる)ことによって一般に溶解を増大させることができ、かつ一般に溶解が増大する。低溶解度を有するほとんどの薬理学的活性物質は同時に疎水性である。かかる粉末の微粉化は水性溶液中でほぐれない塊りを生じ、その結果溶解表面の減少のため溶解速度の減少をひき起こす。錠剤処方についての通常の処方条件および通常の加工条件を適用すると、錠剤が製造に困難する場合でも最適な溶解速度が期待できる。疎水性医薬品の基質が親水性物質でコーティングされていると溶解時間は減少することは公知である。多くの薬理剤が、賦形剤であるという、および親水性賦形剤をコーティングするのに用いる場合は急速溶解剤でもあるという二重目的を達成することができる。疎水性賦形剤の賦形剤でのコーティングは賦形剤の粒子

チロイド、抗生剤、非ステロイド系抗炎症剤、利尿剤、抗凝固剤などを包含する。ステロイドの例はメチルプレドニゾン、メドロキシプロゲステロン、プレドニゾンを含む。抗生剤の例はエリスロマイシン、スルホンアミド、ペニシリン、テトラサイクリンなどを包含する。非ステロイド系抗炎症剤の例はイブプロフェン、フルビプロフェン、インドメタシンおよびフェニルブタゾンを含む。利尿剤の例はトリウムメレンを含む。抗凝固剤の例はフェニトインナトリウムを含む。これらの薬理学的活性物質のほとんどはわずかに、ないし程度に疎水性であるから、短い溶解時間および高溶解速度を得るために、それらを低水性物質でコーティングすること、親水化することが望ましい。

メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの加水溶性セルロース誘導体は低水性薬理学的活性物質の親水化に有用な親水性物質である。親水化は錠剤の親水性剤を、通常緩慢溶解剤(例えば、10-20%スターチ)またはスーパー緩速剤(2-8%)を包含する錠剤に添加する場合に必要である。しかし、

特許平1-501934(4)

サイズが賦形剤の粒子サイズよりかなり大きい場合に可成りであるに過ぎない。微粉化した薬理学的活性成分については、賦形剤は活性成分によってコーティングされることになろう。

文献とは対照的に、多量のスーパー緩速剤(佐糖スターチ、クロスカルマロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルレウムおよびクロスボドン)が急速溶解を提供することを見出した。

発明の目的

有効量の1層またはそれ以上の薬理学的活性物質および約10%以上のスーパー緩速剤よりなることを特徴とする錠剤微粉化(vat milling)法によって製造した圧縮錠剤を開示する。

さらに、有効量の1層またはそれ以上の薬理学的活性物質および約10%以上のスーパー緩速剤を含有するカプセルを開示する。

発明の詳細な説明

本発明の薬組成物、圧縮錠剤、は以下の公知方法、特に湿式微粉化法によって製造される。

本発明の圧縮錠剤に關して有用な薬理学的活性物質は、例えばス

メチルセルロースでの親水化工程は、10%以上のスーパー緩速剤を用いる場合、湿式微粉化法の効果に比べると、メチルプレドニロンの溶解速度について制限された効果を実現するに過ぎない。従って、親水化剤の水溶液混合物よりもむしろ水での親水化を行うことが可能である。

100%メチルプレドニゾン錠剤についての好ましい処方および方法は実施例3に見い出される。佐糖スターチ、水または親水化剤の薬理学的活性剤への添加の順序は錠剤の賦形剤および錠剤溶解に対する影響については重要でない。好ましい方法において、当業者に公知の如く、活性高溶解剤をまずメチルセルロースの加水溶性な剤で親水化する。今圖は、スーパー緩速剤を添加する、スーパー緩速剤は佐糖スターチ、クロスカルマロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルレウムおよびクロスボドンを含む。好ましいスーパー緩速剤は佐糖スターチである。佐糖スターチはカルボキシメチルスターチナトリウムであるのが好ましい。スーパー緩速剤の量は>10%である。スーパー緩速剤は10-50%、より

特許平1-501034 (5)

好ましくは20〜80%の量で存在させるのが好ましい。メチルブレドニゾン100mg錠剤に関しては、錠剤スターチは約2.5〜約30%の量で存在させるのが最も好ましい。錠剤が湿式造粒法についての正しいコンシステンシーとなるまで十分な水を加える。必要な水の量はミクロクリスタリンセルロースの量に依存する。次いで、錠剤を適当なサイズの錠、通常は約8メッシュの篩を通して分級または造粒する。足及口付き熱風オーブン中、約45〜55℃にて約12〜約20時間乾燥を乾燥する。乾燥に従き、500μm〜1000μm篩、好ましくは約750〜約850μm篩を用いて顆粒を再分級する。用いる篩のタイプは分級すべき物質の量によって決定し、例えば小量に関しては手動による850μm篩が使用でき、一方大量に関しては750μm篩を改良したオシレーティンググラニューレーターが好ましい。所望ならば錠剤剤を加えることができ、錠剤質を混合する。錠剤剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム、は錠剤化開始前に混合物に加えられ錠剤の原料である。約0.5〜約5%のステアリン酸マグネシウムを使用できるが、0.5%を用いた場

錠剤で充填することができる。薬理学的活性物質および>10%のスーパー錠剤剤を含有することが必要である。ステアリン酸マグネシウムの加量増大も好ましい。カプセルを充填するための医薬組成物の調製の仕方は当業者によく知られている。カプセルは100mgまでの薬理学的活性物質を含有させることになる。薬理学的活性物質および>10%のスーパー錠剤剤を含有するカプセルは急速な崩壊および速い薬剤放出を与える。それらは飲み込むことができるかまたは水性溶液中にそっくり溶すことができ、崩壊するのが可能となり、得られた混合物は飲むことができる。

定義

以下の定義および説明は明細書および請求の範囲を共に包含する全特許出願を通じて用いる用語についてのものである。

メチルブレドニゾンは1β,17α,21-トリヒドロキシ-5α-メチルプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオンをいう。

デキサメタゾンは9α-フルオロ-11β,17α,21-トリヒドロキシ-15α-メチルプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジ

オンに起こり得る結合化を防止するもので2または3%が好ましい。別態として、(錠剤剤を除く)すべての原料を錠剤として混合することによって同一の結果を得ることができ、その後に錠剤化を行う。

得られた圧縮錠剤が薬理学的活性物質の正しい量を含有し、すべての必要な調剤要件に合致し、および急速に崩壊するように錠剤を打散する。錠剤剤は飲み込むかまたは水性溶液に入れることができ、崩壊するのが可能となり、得られた混合物は飲むことができる。

100mgメチルブレドニゾン錠剤についての調剤処方および方法は250または500mgの加量より大きな錠剤について使用できるが、好ましい処方および方法においてはいくらか劣った崩壊が存在する。250mgおよび500mgメチルブレドニゾン錠剤についての好ましい処方および方法は、次の(1)メチルセルロースの加量増大水化剤を用いないおよび中間の湿潤工程を省略するという2つの例外を除き100mgについてのものと同等である。250mgメチルブレドニゾン錠剤についての好ましい処方量は重量例15に記されている。本発明のカプセルは圧縮錠剤を製造するのに用いるのと同様の造

オンをいう。

ブレドニゾンは1β,17α,21-トリヒドロキシプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオンをいう。

メドロキシプロゲステロンは17α-ヒドロキシ-6α-メチルプレグナ-4-エン-3,20-ジオンをいう。

カルボキレメチルスターチナトリウムはデンプングリコール硫酸ナトリウムをいう。

すべての重量は重量単位である。

USFは米国薬局方をいう。

NFは(米国の)国民医薬品典をいう。

エクスパロタブ(EXPLOTAB)は米国、ニューヨークのエドワード・マンデル・カンパニー・インコーポレイティッド(Edward Mandell Co., Inc.)により市販されているデンプングリコール硫酸ナトリウムをいう。

プリモジェル(PRIMOJEL)はオランダ、ブックスホル(Poosbom)のアベベ・ベーンダム(Abebe Veendam)により市販されて

いるデンプングリコール酸ナトリウムをいう。

デンプングリコール酸ナトリウムはカルボキシメチルスターチナトリウムをいう。

スーパー凝結剤は通常の凝結剤の半分量で用いて同一の効果を有することができる凝結剤をいう。

医薬上許容されるは組成、処方、安定性、効果の許容性および生物学的利用能に関し、薬理学的／薬理的見地より医薬に許容され、物理－化学的見地より製剤化学者に許容される特性および／または物質をいう。

添付剤を用いる場合、用いる添付剤は容量／容量(v/v)である。

固体物質のパーセント(%)という場合、それはw/wベースによることを意味する。

実施例

本発明ならびに本技術を開示することなくこれまでの記載を用いて本発明を最大限に実施することができる。以下の詳細な実施例は各種化合物の調製の方法および／または本発明の各種方法

実施例1の原料物質、ステアリン酸マグネシウム、およびラクトースを5分間混合し、次いで打撻してメチルブレンドニソロン100mgを含む、すべての調製要件に適合し、以下の組成を有する錠剤を得る。

メチルブレンドニソロン USP	100.0mg
ミクロクリスタリンセルロース	45.75mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	71.72mg
メチルセルロース	0.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.005mg
ラクトース100メッシュ	<u>42.85mg</u>
総重量	262.765mg

実施例3 10000個のメチルブレンドニソロン100mgCT

メチルブレンドニソロン USP、錠剤化	1000g
PDおよびCブルー-NF2アルミニウムレーキ	1.20g
メチルセルロース USP 15cP 5、錠剤化	5g
精製水 USP	500.0

特許平1-501934 (8)

の調製の方法を記載するもので、単に例示的なものであると解釈されるべきであって、何ら前記開示を限定するものではない。本発明ならびに本技術ならびに反応の条件および技術の処方に関する方法から変形を直ちに認識するであろう。

実施例1 メチルブレンドニソロンの錠剤化

メチルブレンドニソロン USP	45.1%
ミクロクリスタリンセルロース	21.0%
カルボキシメチルスターチナトリウム	32.9%

メチルブレンドニソロンを1.0gメチルセルロース溶液で溶解化する(メチルブレンドニソロン100mgおよびメチルセルロース溶液1g)。メチルセルロース溶液の8倍量の水を添加して漿を錠剤化に適したものとす。

実施例2 メチルブレンドニソロンの錠剤用組成物

錠剤化剤(実施例1)	91.2%
ラクトース100メッシュ	8.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

デンプングリコール酸ナトリウム 714.0

ミクロクリスタリンセルロース NP、 456.0

粉末、径口

ステアリン酸マグネシウム E P-NP、 11.0

低口、食品グレード

精製水 USP、重量

注意(1)過熱および過湿の水分を避けること。

(2)メチルブレンドニソロンとの過湿の接触を避けること。

メチルブレンドニソロンならびにPDおよびCブルー-NF2アルミニウムレーキを20メッシュ篩を通し、混合して十分に分散した着色混合物を得る。

メチルセルロースを精製水500gに溶解し、この溶液を前記混合物に添加し、適当な混濁化が得られるまで混合する。

ミクロクリスタリンセルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウムを混合し、20メッシュ篩を通し、ステアリン酸混合物に添加し、5分間混合する。

特 許 平 1-501934 (7)

十分な乾燥水約1000mgを加えて適当な圧力とする。次いで
手動で覆った板をメッシュ面を通して加工し、次いで50°にて
15時間乾燥する。

次いで、乾燥した顆粒物を約1Aを厚さとしたフィブリルを通し
て加工する。

次いで、ステアリン酸マグネシウムを20メッシュ面を通して加
工し、酸化防止剤に添加し、8分間混合する。

半割印付の9mm丸型の半割型刃型を用いて2.127kg混合
物を壓造して、すべての図号要件に適合するメチルブレドニソロン
100mgを含有する平均重量210.7mgの錠剤10000錠を得
る。

錠剤は、15のフキキャップ(hunlcap)付きの二重プラスチック
箱の如き適当な容器中に収容される。

実施例4 250mgメチルブレドニソロンCT

各々平均545.75mgである錠剤を製造する以外は、実施例3
の一般法に従い、限定的な変形を行うことなく、各々がメチルブレ

ドニソロン250mgを含有する圧縮錠剤4000錠を得る。

実施例5-14 >10%のスーパー顆粒剤を用いる他の

圧縮錠剤

A図の距離平均的活性物質をB図の量で用い、実施例3の一般法に
従い、限定的な変形を行うことなくC図の圧縮錠剤を製造する。

実施例	A図	B図	C図
5	メチルブレドニソロン5kg	10000錠のメチルブレドニ ソロン500mg錠剤	
6	メドロキシプロゲス タロン	1kg	10000錠のメドロキシプロ ゲスタロン100mg錠剤
7	メドロキシプロゲス タロン	1kg	5000錠のメドロキシプロゲ ステロン200mg錠剤
8	メドロキシプロゲス タロン	2kg	5000錠のメドロキシプロゲ ステロン400mg錠剤
9	メドロキシプロゲス タロン	4kg	5000錠のメドロキシプロゲ ステロン800mg錠剤

10	ブレドニソロン	5kg	30000錠のブレドニソロン 100mg錠剤
11	ブレドニソロン	6kg	12000錠のブレドニソロン 50mg錠剤
12	ブレドニソロン	1.4kg	2000錠のブレドニソロン 700mg錠剤
13	イブプロフェン	80kg	10000錠のイブプロフェン 800mg錠剤
14	イブプロフェン	80kg	20000錠のイブプロフェン 200mg錠剤

実施例15 250錠のメチルブレドニソロンCT

成分	名	最終錠剤中の重量
メチルブレドニソロン	57.95	255.1mg
PRD&CブルーN+2A&レーキ	0.055	0.24mg
デンブアンテリコール酸ナトリウム	10.8	50.6mg
クロクロリスチンセルローズ	19.8	88.2mg

ステアリン酸マグネシウム	1.0	8.9mg
錠剤重量		442mg

実施例3の一般法により、中間の距離工程の省略を包含する限定的な変形を行うことなく、すべての検査を併合し、次いで顆粒物を水と併合し、打錠して錠剤とする。

特表平1-501934(8)

[illegible]

A. APPROVED FOR RELEASE BY THE NATIONAL ARCHIVES DATE 08-19-2013					
Article #		Country or Countries, with province, where acquired, if not known; publisher			Date Acquired
1		Daniel Abrahamson, vol. 81, no. 32, December 1961 (Calverton, Ohio, USA), M. Robert et al., "Effects of the type and concentration of carbamoylcholinesterase on the bioavailability of aspirin in tablets", see page 128, abstract no. 298328J, C.-K. - Comp. Int. Biopharm. Pharmacokinetic... 1st 1961, 1, 242-63			

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/US 87/00302 (SA 36242)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as maintained in the European Patent Office EPO file on 06/04/97

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patient document cited in search report	Publication date	Patient family number(s)	Publication date
FR-A- 2213055	25/02/72	DE-A, B 2300778 2300171	20/03/72 08/01/73
DE-A- 232677	20/02/82	DE-A- 002966 DE-A- 1800125 FR-A- 2689048 DE-A- 2603479 JP-A- 00182027 NL-A- 0800322 AU-A- 2640000 DE-A- 6822880	01/02/83 01/02/83 01/02/83 02/02/83 14/09/82 02/09/82 23/09/83 26/12/84
DE-A- 603071	18/05/81	DE-A, B JP-A- 1718072 AU-A- 772881 CA-A- 1178002 AU-B- 582881	10/05/82 04/07/83 03/05/82 25/01/84 26/04/86

For more details about this space,
see Official Journal of the European Patent Office, No. 28/83

特表平1-501834 (9)

第1頁の続き

⑥Int. Cl. 1

A 61 K 31/57

振別記号

A B B
A B G
A D U
A D V

序内整理番号

⑦発 明 者

ボルフィズ, ゲラート・クラ
スオランダ国0902ハーバー・ウイフイゼルメーデン、ノオルデルシュ
トラート27番